

**BEST AVAILABLE COPY**

**English Language Translation of the Title and Abstract of document D7,  
DE-OS-4020570**

2,4- and 2,5-substituted pyridine-N-oxides, a process for their preparation as well as the use thereof.

The invention relates to 2,4- and 2,5-substituted pyridine-N-oxides and their use as drugs for the use as fibrosuppressives and immunosuppressives.

DD W 67 607



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 4020570 A1

⑯ Int. Cl. 5:

⑯ C 07 D 213/89

C 07 D 213/81

C 07 D 213/79

A 61 K 31/535

A 61 K 31/44

// C07D 521/00

⑯ Aktenzeichen: P 4020570.3

⑯ Anmeldetag: 28. 6. 90

⑯ Offenlegungstag: 2. 1. 92

⑯ Anmelder:

Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:

Baader, Ekkehard, Dr., 6240 Königstein, DE; Bickel, Martin, Dr., 6380 Bad Homburg, DE; Günzler-Pukall, Volkmar, Dr., 3550 Marburg, DE

⑯ 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung

⑯ Die Erfindung betrifft 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva.

DE 4020570 A1

## Beschreibung

Verbindungen, die die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren, bewirken eine sehr selektive Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktionen. In deren Verlauf wird Protein-gebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysinhydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktionsfähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Inhibitoren der Prolylhydroxylase sind deshalb geeignete Substanzen in der Therapie von Erkrankungen, in denen die Ablagerung von Kollagenen maßgeblich zum Krankheitsbild beiträgt. Hierzu gehören u. a. Fibrosen der Lunge, Leber und Haut (Skleroderma) sowie die Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß die Inhibition der Prolinhydroxylase durch bekannte Inhibitoren wie  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Dipyridyl zu einer Hemmung der C<sub>14</sub>-Biosynthese von Makrophagen führt (W. Müller et al., FEBS Lett. 90 (1978), 218; Immunbiology 155 (1978), 47). Dadurch kommt es zu einem Ausfall des klassischen Weges der Komplementaktivierung. Inhibitoren der Prolinhydroxylase wirken daher auch als Immunsuppressiva, z. B. bei Immunkomplexkrankheiten.

Es ist bekannt, daß das Enzym Prolinhydroxylase durch Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure effektiv gehemmt wird (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239–245). Diese Verbindungen sind in der Zellkultur allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen als Hemmstoffe wirksam (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625–633).

In der DE-A 34 32 094 werden Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediester mit 1–6 C-Atomen im Esteralkylteil als Arzneimittel zur Inhibition der Prolin- und Lysinhydroxylase beschrieben.

Diese niedrig-alkylierten Diester haben jedoch den Nachteil, daß sie zu schnell im Organismus zu den Säuren gespalten werden und nicht in genügend hoher Konzentration an ihren Wirkort in der Zelle gelangen und damit für eine eventuelle Verabreichung als Arzneimittel weniger geeignet sind.

Die DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 und DE-A 37 03 963 beschreiben in allgemeiner Form gemischte Ester/Amide, höher alkylierte Diester und Diamide der Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure, die die Kollagenbiosynthese im Tiermodell wirksam hemmen. So wird in der DE-A 37 03 959 unter anderem die Synthese von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid und N,N'-Bis(3-isopropoxypropyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid beschrieben.

In den deutschen Patentanmeldungen P 38 26 471.4 und P 38 28 140.6 wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid vorgeschlagen.

Die deutsche Patentanmeldung P 39 24 093.2 schlägt neue N,N'-Bis(alkoxyalkyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide vor.

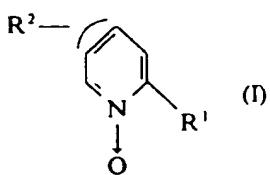
Die deutsche Patentanmeldung P 40 01 002.3 beschreibt die Verwendung von Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäuredi-(nitroxyalkyl)amide zur Herstellung von Prolin- und Lysinhydroxylase hemmenden Arzneimitteln.

Sowohl Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediamid (Hirakata et al., J. pharm. Soc. Japan 77 (1957) 219 und Härting et al., Helv. 37 (1954) 147, 153) als auch Pyridin-2,4 und -2,5-dicarbonsäuredihydrazid (Itai et al., Bl. nation. hyg. Labor. Tokyo, 74 (1956) 115, 117 und Shinohara et al., Chem. High Polymers Japan, 15 (1958) 839) sind bereits als Tuberkulosmittel bekannt.

In der JP 53/28 175 (78/28 175) werden N,N'-bis(2-nitro-oxyethyl)pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediamide als Substanzen mit vasodilatatorischer Wirkung beschrieben.

Überraschend wurde nun gefunden, daß 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der unten angegebenen allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze die Lysin- und Prolinhydroxylase im Tiermodell wirksam inhibieren.

Die Erfindung betrifft dementsprechend 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der allgemeinen Formel I



worin

R<sup>1</sup> – C(O) – X – R<sup>3</sup> bedeutet, wobei

X O oder –N(R<sup>3</sup>) – bedeutet und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>–C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>–C<sub>12</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>–C<sub>12</sub>-Alkinyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C<sub>5</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R<sup>4</sup>, wobei

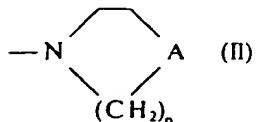
R<sup>4</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl,

C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- und Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind oder

R<sup>3</sup> sofern X – N(R)<sup>3</sup> bedeutet, einen Rest – N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) darstellt, worin

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten und

R<sup>3'</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II.



darstellen, worin

n 1 bis 3 ist und

A O, S, CH<sub>2</sub> oder —N(R<sup>7</sup>)— bedeutet, wobei

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl oder

—N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, wobei

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet oder

—COOR<sup>8</sup> oder

—CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> oder CONHR<sup>7</sup>, wobei

R<sup>9</sup> die Bedeutung von R<sup>8</sup> hat oder wobei (R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> eine C<sub>4</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N—R<sup>8</sup> oder wobei

R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl oder C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet und worin

R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind

oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Prolin- und Lysinhydroxylase hemmenden Arzneimittels.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva sowie zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase und zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1<sub>q</sub>.

Alle genannten Alkylreste mit mehr als 2 C-Atomen können sowohl geradkettig als auch verzweigt sein.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, daß man Oxidationsmittel wie z. B. Wasserstoffperoxid oder Persäuren wie Peressigsäure, Perfluoressigsäure, Perbenzoësäure oder Metachlorperbenzoësäure in Lösungsmitteln wie chlorierte Kohlenstoffe, wie z. B. Methylenechlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethylen, Benzol oder Toluol zu den zu oxidierenden Pyridinverbindungen, die ebenfalls in den obengenannten Lösungsmitteln gelöst sein können, gibt und bei Temperatur zwischen —30 und +40°C bevorzugt 0 und +25°C zwischen 30 Minuten und 3 Tagen röhrt. Die Beendigung der Reaktion läßt sich beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie bestimmen. Vorzugsweise lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen herstellen, in dem man das Pyridinderivat und das Oxidationsmittel in äquimolaren Mengen oder bis zu einem etwa 5fachen Überschuß an Oxidationsmittel einsetzt.

Gegebenenfalls kann auch ein Überschuß an Persäure beseitigt werden, in dem man beispielsweise gasförmig Ammoniak in die Reaktionslösung einleitet und den entstehenden Niederschlag durch Filtration von der Reaktionslösung abtrennt.

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte beispielsweise durch Extraktion oder durch Chromatographie z. B. über Kieselgel erfolgen. Das isolierte Produkt kann umkristallisiert werden.

Eine allgemeine Vorschrift dieser Oxidationsmethode ist auch beispielsweise in "E. Lingsberg, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, Part 2, 93" beschrieben.

Die Oxidation mit Wasserstoffperoxid ist beispielsweise in "E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953)" beschrieben.

Die Darstellung der für die beschriebene Oxidation notwendigen unterschiedlichen Pyridinderivate wird in den schon als Stand der Technik zitierten Patentanmeldungen ausgeführt. Zu nennen sind die deutschen Patentanmeldungen P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 sowie den DE-A-37 03 959, 37 03 962 und 37 03 963.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und zeigen insbesondere Wirksamkeit als Hemmer der Prolin- und Lysinhydroxylase, als Fibrosuppressivum, Immunsuppressivum und Antiatherosklerotikum.

Die antifibrotische Wirkung kann im Modell der Tetrachlorkohlenstoff-induzierten Leberfibrose bestimmt

werden. Dazu werden Ratten mit  $\text{CCl}_4$  (1 ml/kg) — gelöst in Olivenöl — zweimal wöchentlich behandelt. Die Prüfsubstanz wird täglich, gegebenenfalls sogar zweimal täglich per os oder intraperitoneal — gelöst in einem geeigneten verträglichen Lösungsmittel — verabreicht. Das Ausmaß der Leberfibrose wird histologisch bestimmt und der Anteil Kollagen in der Leber per Hydroxyprolinbestimmung — wie bei Kivirikko et al. (Anal. Biochem. 19, 249 f. (1967)) beschrieben — analysiert. Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung von Kollagenfragmenten und Prokollagenpeptiden im Serum bestimmt werden. Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind in diesem Modell in Konzentration 1—100 mg/kg wirksam.

Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung des N-terminalen Propeptids des Kollagens Typ-III oder der N- bzw. C-terminalen Quervernetzungsdomäne des Kollagens-Typ-IV (7s-Kollagen bzw. Typ-IV-Kollagen-NC<sub>1</sub>) im Serum bestimmt werden.

Zu diesem Zweck wurden die Hydroxyprolin-, Prokollagen-III-Peptid-, 7s-Kollagen- und Typ-IV-Kollagen-NC<sub>1</sub>-Konzentrationen in der Leber von

- a) unbehandelten Ratten (Kontrolle)
- b) Ratten, denen Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurde ( $\text{CCl}_4$ -Kontrolle)
- c) Ratten, denen zunächst  $\text{CCl}_4$  und anschließend eine erfundungsgemäße Verbindung verabreicht wurde

gemessen (diese Testmethode wird beschrieben von Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, S. 335—476, New York, Academic Press, 1964).

Ein anderes Modell zur Evaluierung der antibiotischen Wirkung ist das der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose wie bei Kelley et al. (J. Lab. Clin. Med. 96, 954, (1980)) beschrieben. Für die Evaluierung der Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen der Granulationsgewebe kann das Modell des Wattebauschgranuloms, wie bei Meier et al., Experimentia 6, 469 (1950) beschrieben, herangezogen werden. Im folgenden ist die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Die Verbindungen der Formel I können als Medikamente in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie gegebenenfalls zusammen mit verträglichen pharmazeutischen Trägern enthalten. Die Verbindungen können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche diese Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Träger, wie z. B. Wasser, Gummi arabicum, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglycole, Vaseline usw. enthalten.

Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,1—25 mg/kg/Tag, vorzugsweise 1—5 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,01—5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01—2,5 mg/kg/Tag, insbesondere 0,5—1,0 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Stoffwechselstörungen eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere erfundungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoff) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95%, vorteilhafterweise zwischen 10 und 75% beträgt.

Geeignete Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind beispielsweise neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern auch Antioxidantien, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder rektal appliziert werden.

Die aktiven Verbindungen werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige oder ölige Lösungen.

Als inerte Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitolösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

#### 65 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen

1 Äquivalent Pyridin-Derivat (Herstellung siehe Beschreibung) werden in Methylenchlorid vorgelegt und bei Raumtemperatur 1 Äquivalent Metachlorperbenzoësäure (MCPBA), gelöst in Methylenchlorid, zugetropft. Es

# DE 40 20 570 A1

wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird solange gasförmiger Ammoniak unter Eiskühlung in die Lösung geblasen, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt wird umkristallisiert oder mittels Dünnschichtchromatographie gereinigt.

Die in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen werden gemäß dieser allgemeinen Vorschrift hergestellt.

5

## Beispiel 1

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid-N-oxid

10

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(2-methoxyethyl)amid und 0,62 g MCPBA.  
Ausbeute: 620 mg (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)  
Fp.: 102°C

15

## Beispiel 2

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-methoxypropyl)amid-N-oxid

20

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(3-methoxypropyl)amid und 1,2 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,58 g (Umkristallisation: Ethanol)  
Fp.: 90°C

25

## Beispiel 3

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-diamid-N-oxid

30

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-diamid und 1,2 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,8 g (Umkristallisation: Ethanol)  
Fp.: 260°C

35

## Beispiel 4

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-dimethoxyethyl)amid-N-oxid

40

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N'-(2-dimethoxyethyl)amid und 1,1 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,5 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)  
Fp.: 86°C

45

## Beispiel 5

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-ethoxypropyl)amid-N-oxid

50

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-ethoxypropyl)amid und 1,5 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,34 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)  
Fp.: 81°C

55

## Beispiel 6

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid-N-oxid

50

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-N,N'-(2-methoxyethyl)amid und 1,3 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,4 g (Umkristallisation: Ethanol)  
Fp.: 137°C

55

## Beispiel 7

Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(2-methoxyethyl)ester-N-oxid

60

Aus 1 g Pyridin-2,4-dicarbonsäure-di-(2-methoxyethyl)ester und 1,3 g MCPBA.  
Ausbeute: 0,2 g (Chrom.: Ethylacetat)  
Fp.: Öl

65

## Beispiel 8

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-ethylamid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,5-dicarbonsäure-N,N'-diethylamid und 1,8 g MCPBA.

Ausbeute: 0,4 g (Umkristallisation: Ethanol)  
Fp.: 128°C

## Beispiel 9

## Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-N,N'-(3-methoxypropyl)amid-N-oxid

Aus 1 g Pyridin-2,5-dicarbonsäure-N,N'-(3-methoxypropyl)amid und 1,2 g MCPBA.

Ausbeute: 0,3 g (Umkristallisation: Diethylether/Methanol)

Fp.: 123°C

## Beispiel 10

## 2,4-Di-[(morpholin-1-yl)-carbonyl]-pyridin-N-oxid

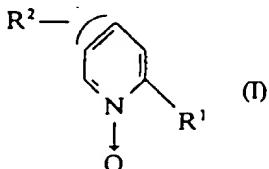
Aus 1 g 2,4-Di-[(morpholin-1-yl)-carbonyl]-pyridin und 1,2 g MCPBA.

Ausbeute: 0,5 g (Chrom.: Ethylacetat/Methanol 5/1)

Fp.: Öl

## Patentansprüche

## 1. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



worin

R¹ = C(O) — X — R³ bedeutet, wobei  
X O oder — N(R³') — bedeutet und

R³ Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>-Alkinyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R³ genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁴, wobei

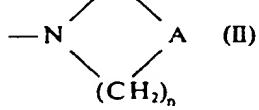
R⁴ Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- und Phenylrest unsubstituiert ist oder 1-, 2- oder 3fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy,

wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind oder R³ sofern X = N(R)³' bedeutet, einen Rest — N(R⁵)(R⁶) darstellt, worin

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten und

R³' die Bedeutung von R³ hat, wobei die Reste R³ und R³' gleich oder verschieden sind oder

R³ und R³' zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen, worin

n 1 bis 3 ist und

A O, S, CH<sub>2</sub> oder — N(R⁷) — bedeutet, wobei

R⁷ Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl oder

— N(R⁸)₂, wobei

R⁸ Wasserstoff oder C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet oder

— COOR⁸ oder

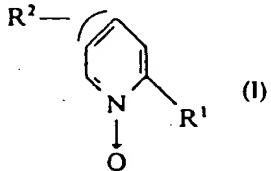
— CON(R⁹)₂ oder CONHR⁷, wobei

R⁹ die Bedeutung von R⁸ hat oder wobei (R⁹)₂ eine C<sub>4</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylenkette darstellt, worin keine oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N—R⁸ oder wobei

R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl oder C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet und worin  
 R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind  
 oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt  
 sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

5

2,2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



10

15

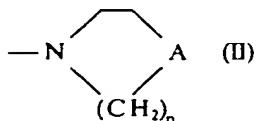
worin

R<sup>1</sup> —C(O)—X—R<sup>3</sup> bedeutet, wobeiX O oder —N(R<sup>3</sup>)— bedeutet undR<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R<sup>4</sup>, wobei

20

R<sup>4</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1fach substituiert ist mit Halogen, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkoxy, und

25

R<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II

30

darstellen, worin n 1 bis 3 ist und

35

A O, CH<sub>2</sub> oder —N(R<sup>7</sup>)— bedeutet, wobeiR<sup>7</sup> Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

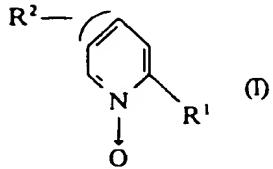
40

R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl oder C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet und worinR<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt

45

sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

3,2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



50

55

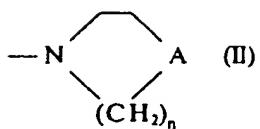
worin

R<sup>1</sup> —C(O)—X—R<sup>3</sup> bedeutet, wobeiX O oder —N(R<sup>3</sup>)— bedeutet undR<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen Resten R<sup>4</sup>, wobei

60

R<sup>4</sup> Hydroxy, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1fach substituiert ist mit Methyl oder Methoxy undR<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II

65



darstellen, worin

n 2 ist und

A O oder CH<sub>2</sub> bedeutet, und worin

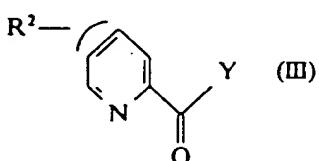
10 R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind

oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt

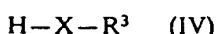
sowie die physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen sind, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Carboxyl, deren Methyl- oder Ethylester sowie deren Diethylamide bedeutet.

15 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

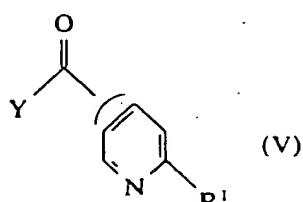
a) eine Verbindung der Formel III



25 worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV



35 worin X und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt oder daß man  
b) eine Verbindung der Formel V



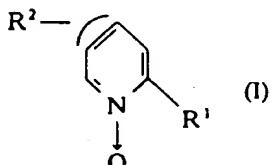
45 worin Y Halogen, Hydroxy oder Alkoxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel VI



worin X und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

daß man gegebenenfalls in der Seitenkette R<sup>3</sup> einen weiteren Substituenten einführt und daß man anschließend die so erhaltene Verbindung in das N-Oxid überführt und gegebenenfalls anschließend die so erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

55 5. 2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-Oxide der Formel I



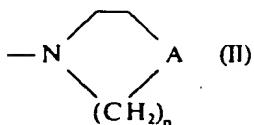
worin

R<sup>1</sup> — C(O) — X — R<sup>3</sup> bedeutet, wobei

X O oder — N(R<sup>3</sup>) — bedeutet und

65 R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>-Alkinyl, nichtbenzoanneliertes oder benzoanneliertes C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder mehreren gleichen oder unterschiedlichen Resten R<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Nitroxy, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -dialkylamino, Indolyl oder Phenyl bedeutet, wobei der Indolyl- und Phenylrest unsub-

stituiert ist oder 1-, 2- oder 3fach substituiert ist mit Halogen, Nitro, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, wobei bei Mehrfachsubstitution die Reste gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> sofern X—N(R)<sup>3</sup> bedeutet, einen Rest —N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) darstellt, worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl oder Phenyl bedeuten und R<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen, worin

n 1 bis 3 ist und

A O, S, CH<sub>2</sub> oder —N(R<sup>7</sup>)— bedeutet, wobei

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyl bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl oder —N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, wobei

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet oder

—COOR<sup>8</sup> oder

—CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> oder CONHR<sup>7</sup>, wobei

R<sup>9</sup> die Bedeutung von R<sup>8</sup> hat oder wobei (R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> eine C<sub>4</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenenkette darstellt, worin keine oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N—R<sup>8</sup> oder wobei

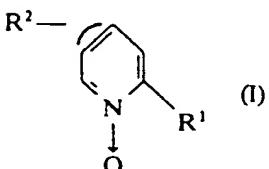
R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl oder C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet und worin

R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind

oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Arzneimittel.

6,2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



worin

R<sup>1</sup> —C(O)—X—R<sup>3</sup> bedeutet, wobei

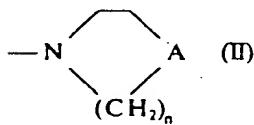
X O oder —N(R<sup>3</sup>)— bedeutet und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R<sup>4</sup>, wobei

R<sup>4</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -dialkylamino, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1fach substituiert ist mit Halogen, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkoxy, und

R<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden sind oder

R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



darstellen, worin

n 1 bis 3 ist und

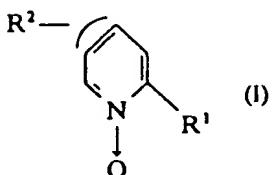
A O, CH<sub>2</sub> oder —N(R<sup>7</sup>)— bedeutet, wobei

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, bedeutet, wobei diese genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit

R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl oder C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet und worin

R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind

oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Inhibition der Prolin- und Lysinhydroxylase.  
7,2,4- und 2,5-substituierte Pyridin-N-oxide der Formel I



10 worin

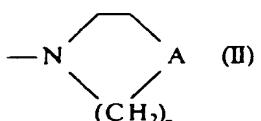
R<sup>1</sup> — C(O) — X — R<sup>3</sup> bedeutet, wobei

X O oder — N(R<sup>3</sup>) — bedeutet und

15 R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, oder Pyridyl bedeutet, wobei diese für R<sup>3</sup> genannten Reste unsubstituiert sind oder substituiert sind mit einem oder zwei gleichen Resten R<sup>4</sup>, wobei

R<sup>4</sup> Hydroxy, Amino, Carboxyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder 1fach substituiert ist mit Methyl, Methoxy und

20 R<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>3</sup> hat, wobei die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' gleich oder verschieden sind oder R<sup>3</sup> und R<sup>3</sup>' zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Rest der Formel II



30 darstellen, worin

n 2 ist und

A O, CH<sub>2</sub> oder bedeutet, wobei und worin

R<sup>2</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat, wobei die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind oder R<sup>2</sup> nur in 4-Position vorliegt, und in 5-Position einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> sitzt

sowie die physiologisch verträglichen Salze, zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva.

35 8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 5 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q.

40 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q.

11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger in eine geeignete Darreichungsform überführt.

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**

---

- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**